

10/534116

IC06 Rec'd PCT/PTO 05 MAY 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire, WD17 4PJ;
2. That I am well acquainted with the French and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 0213917 filed 7 November 2002;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this

3rd

day of

March 2005

*V.I. Coulson*

V.I. COULSON



NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL  
PROPERTY

---

# PATENT OF INVENTION

---

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

## OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JULY 2003

For the Director General of the  
National Institute for Industrial Property  
The Head of the Patents Division

(signature)

Martine PLANCHE

---

NATIONAL  
INSTITUTE FOR  
INDUSTRIAL  
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

B 267/141102

---

### HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04  
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

**INPI**

NATIONAL  
INSTITUTE FOR  
INDUSTRIAL PROPERTY

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION**

cerfa

**UTILITY CERTIFICATE**

No. 11354\*01

Intellectual Property Code - Book VI

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

<b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b> <b>DATE 7 NOV. 2002</b> <b>PLACE 75 INPI PARIS</b> <b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b> <b>ATTRIBUTED BY THE INPI 0213917</b> <b>FILING DATE ATTRIBUTED</b> <b>BY THE INPI 07 NOV. 2002</b>		<b>1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED</b>  LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
<b>Your references for this file (optional)</b> 28768			
<b>Confirmation of a deposit by facsimile</b>		<input type="checkbox"/> No. attributed by the INPI to the facsimile	
<b>2 NATURE OF THE APPLICATION</b>		<b>Mark one of the following 4 boxes</b>	
Patent Application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional Application		<input type="checkbox"/>	
<i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		No.	Date
		No.	Date
Conversion of a European Patent Application		<input type="checkbox"/>	
<i>Initial patent application</i>		No.	Date
<b>3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces)</b> New phenylanthralene compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
<b>4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION</b>		Country or organisation No. Date Country or organisation No. Date Country or organisation No. Date <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
<b>5 APPLICANT</b>		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Name or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Fax no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTYPATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

<b>DEPOSITION OF DOCUMENTS</b> <b>DATE 7 NOV. 2002</b> <b>PLACE 75 INPI PARIS</b> <b>NATIONAL REGISTRATION NO.</b> <b>ATTRIBUTED BY THE INPI 0213917</b>		DB 540 W/ 260899	
<b>Your references for this file:</b> <i>(optional)</i>		28768	
<b>6 AUTHORISED AGENT</b>			
Name		KUEHM-CAUBERE	
Forename		Catherine	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address		Street	12, place de la Défense
		Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex
Telephone no. <i>(optional)</i>		01.55.72.60.00	
Fax no. <i>(optional)</i>		01.55.72.72.13	
E-mail address <i>(optional)</i>			
<b>7 INVENTOR(S)</b>			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate declaration of inventorship	
<b>8 SEARCH REPORT</b>		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>9 REDUCTION IN FEES</b>		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
<b>10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT</b> (Name and position of signatory)		<b>STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI</b>	
C. Kuehm-Caubère, Patent Engineer		(signature)	

The present invention relates to new phenylnaphthalene compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

The compounds of the present invention are new and have pharmacological characteristics that are of great interest in relation to melatonineric receptors.

5 In the last ten years, numerous studies have demonstrated the major role played by melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) in a large number of physiopathological phenomena and in the control of the circadian rhythm, but melatonin has a rather short half-life owing to the fact that it is rapidly metabolised. Great interest therefore lies in the possibility of making available to the clinician melatonin analogues that are metabolically  
10 more stable and have an agonist or antagonist character and of which the therapeutic effect may be expected to be superior to that of the hormone itself.

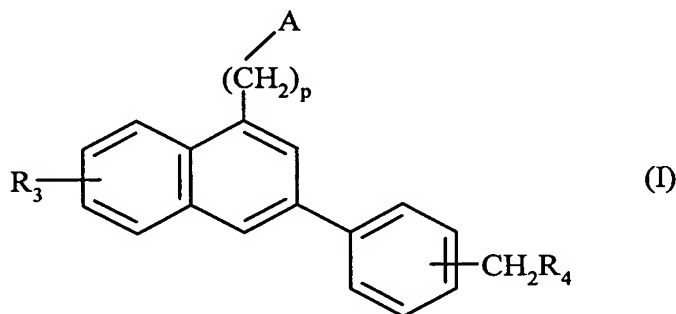
In addition to their beneficial action in respect of circadian rhythm disorders (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) and sleep disorders (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), ligands of the melatonineric system have valuable pharmacological properties in  
15 respect of the central nervous system, especially anxiolytic and antipsychotic properties (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), and analgesic properties (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), and also for the treatment of Parkinson's disease (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) and Alzheimer's disease (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). The compounds have also demonstrated activity in  
20 relation to certain cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), diabetes (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), and in the treatment of obesity (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Those various effects are exerted *via* the intermediary of specific melatonin receptors.  
25 Molecular biology studies have demonstrated the existence of a number of receptor subtypes that are capable of binding that hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ; WO 97.04094). It has been possible for some of those receptors to be located and characterised for different species, including mammals. In order to be able to understand the physiological functions of those receptors better, it is of great advantage to have

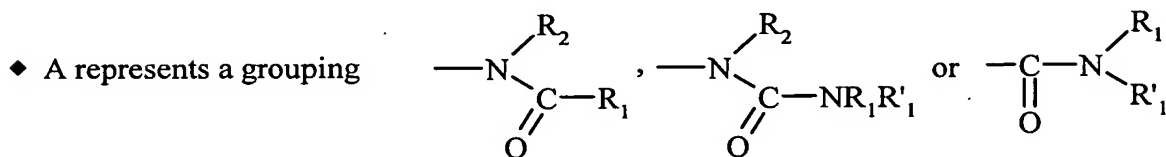
available selective ligands. Moreover such compounds, by interacting selectively with one or another of those receptors, may be excellent medicaments for the clinician in the treatment of pathologies associated with the melatonergic system, some of which have been mentioned above.

- 5 In addition to being new, the compounds of the present invention exhibit a very strong affinity for melatonin receptors and/or a selectivity for one or another of the melatonergic binding sites.

The present invention relates, more especially, to the compounds of formula (I) :



10 wherein:



(wherein R<sub>1</sub> and R'<sub>1</sub>, which may be identical or different, each represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl group, a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl group, a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl group, a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, an aryl group, an aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, a heteroaryl group or a heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched,

20 and R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, it being possible, additionally, for R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together to form a linear or branched alkylene chain containing from 3 to 6 carbon atoms),

- ♦ R<sub>3</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group,
- ♦ R<sub>4</sub> represents a halogen atom, a hydroxy group, a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group or an amino group optionally substituted by one or two linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups,
- 5 ♦ p is 1, 2 or 3,

it being understood that:

- "aryl" denotes a phenyl, naphthyl or biphenyl group,
- "heteroaryl" denotes any mono- or bi-cyclic aromatic group containing from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

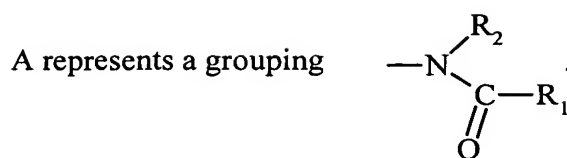
10 wherein the aryl and heteroaryl groups so defined may be substituted by from 1 to 3 groups selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, hydroxy, carboxy, formyl, nitro, cyano, linear or branched polyhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, alkoxycarbonyl and halogen atoms,

15 to their enantiomers and diastereoisomers, and to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

20 Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, by way of non-limiting example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, camphoric acid etc..

Among the pharmaceutically acceptable bases there may be mentioned by way of non-limiting example sodium hydroxide, potassium hydroxide, triethylamine, tert-butylamine etc..

Preferred compounds of the invention are compounds of formula (I) wherein



Advantageously, R<sub>1</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group such as, for example, a methyl, ethyl, *n*-propyl or *n*-butyl group, or a linear or branched (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl group, such as, for example, a cyclopropyl or cyclobutyl group.

5 R<sub>2</sub> preferably represents a hydrogen atom.

The preferred value of p is 2.

The preferred R<sub>3</sub> group is the methoxy group.

R<sub>4</sub> advantageously represents an OH, methoxy or NH<sub>2</sub> group, or a halogen atom, such as bromine or iodine.

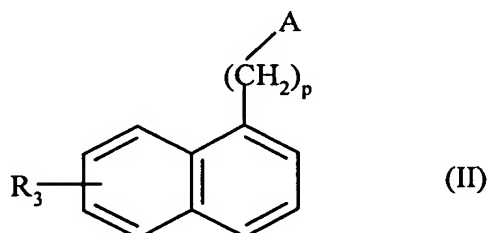
10

Even more especially, the invention relates to the following compounds of formula (I): N-(2-{3-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide and N-(2-{3-[3-(aminomethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide.

15

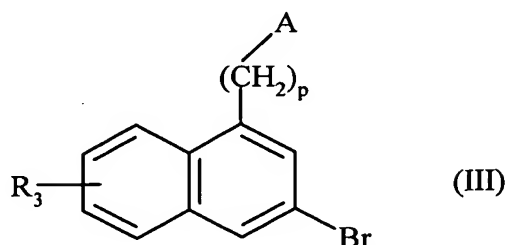
The enantiomers, diastereoisomers and also addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base of the preferred compounds of the invention form an integral part of the invention.

The present invention relates also to a process for the preparation of the compounds of formula (I), which process is characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :

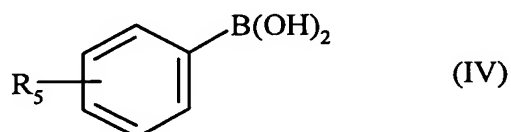




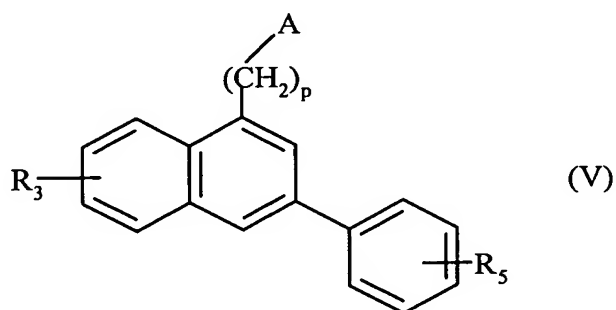
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined for formula (I), which is subjected to the action of bromine to yield a compound of formula (III) :



wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove, which is condensed, in the presence of palladium acetate or tetrakis(triphenylphosphine)palladium, with a compound of formula (IV) :



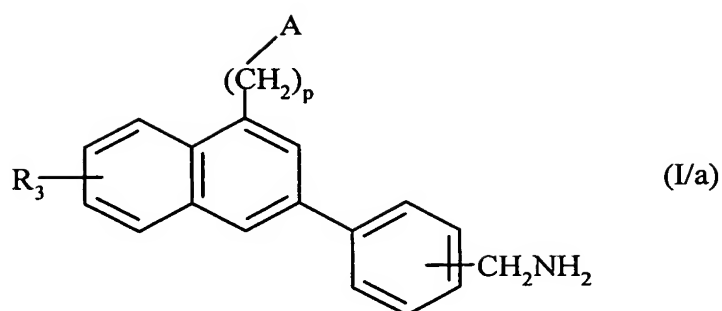
wherein R<sub>5</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl group, a formyl group or a cyano group, to yield a compound of formula (V) :



wherein A, p, R<sub>3</sub> and R<sub>5</sub> are as defined hereinabove,

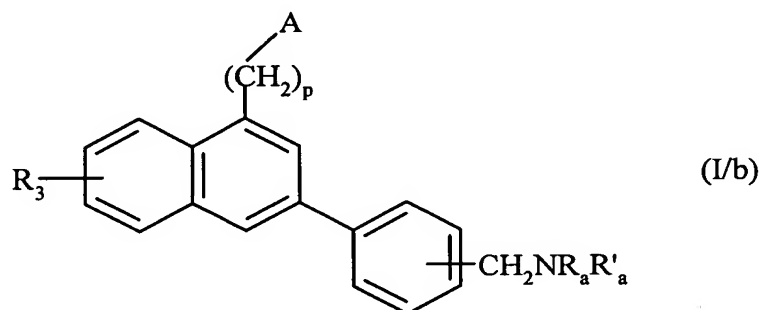
which compound of formula (V),

- when R<sub>5</sub> represents a CN group, is subjected to the action of Raney nickel to obtain a compound of formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :



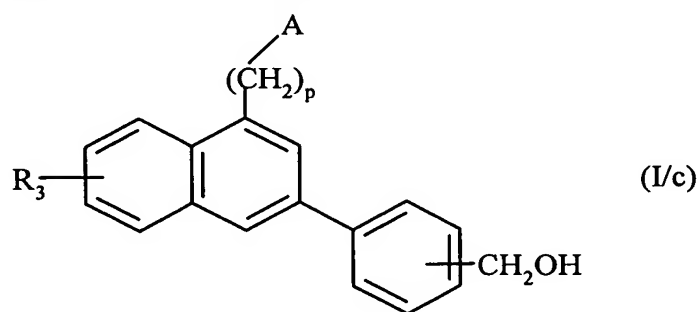
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove,

which compound of formula (I/a) may be subjected to the action of one or more alkylating agents to yield a compound of formula (I/b), a particular case of the compounds of formula (I) :



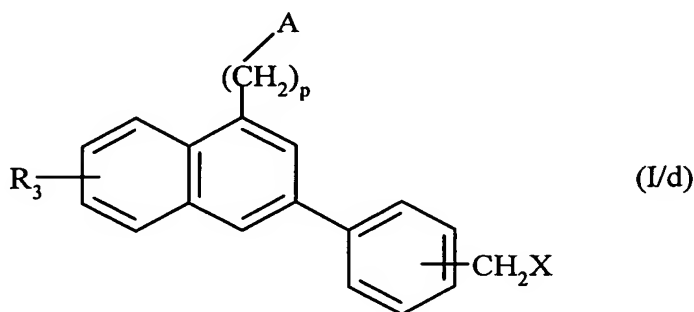
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove, R<sub>a</sub> represents an alkyl group and R'<sub>a</sub> represents a hydrogen atom or an alkyl group,

- when R<sub>5</sub> represents a formyl group, is subjected to the action of NaBH<sub>4</sub> or triethylsilane and, when R<sub>5</sub> represents an alkoxycarbonyl group, is subjected to the action of LiAlH<sub>4</sub>, to yield a compound of formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :



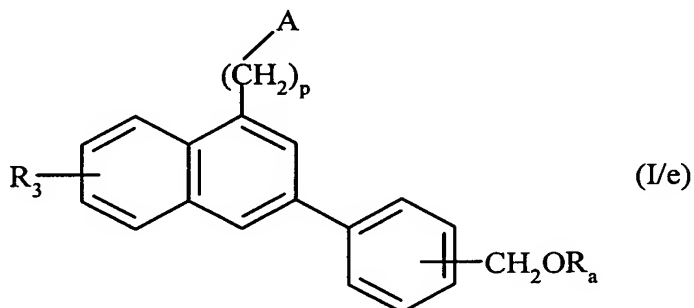
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove,

which compound of formula (I/c) is subjected to the action of a hydrohalic acid to yield a compound of formula (I/d), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove and X represents a halogen atom,

5 or which compound of formula (I/c) is subjected to the action of an alcoholate to yield a compound of formula (I/e), a particular case of the compounds of formula (I) :



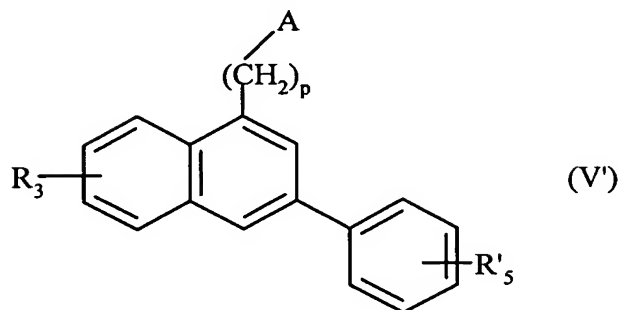
wherein A, p, R<sub>3</sub> and R<sub>a</sub> are as defined hereinabove,

10 the compounds (I/a) to (I/e) constituting the totality of the compounds of formula (I), which compounds may be purified according to a conventional separation technique, are converted, if desired, into addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, and are optionally separated into their isomers according to a conventional separation technique.

15 The compounds of formula (II) are either commercially available or are obtainable by the person skilled in the art by conventional chemical reactions described in the literature.

In particular, obtaining compounds of formula (II) is described, for example, in the patent specifications EP 0 447 285 and EP 0 745 584.

The invention relates also to compounds of formula (V') :



wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined for formula (I) and R'<sub>5</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl group or a formyl group,

to their enantiomers and diastereoisomers, and to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, for use as synthesis intermediates for the preparation of compounds of formula (I) but also as melatoninerbic receptor ligands.

A pharmacological study of the compounds of the invention has in fact demonstrated that they are non-toxic, have a very high selective affinity for melatonin receptors and have substantial activity in respect of the central nervous system and, in particular, they have been found to have therapeutic properties in respect of sleep disorders, anxiolytic, antipsychotic and analgesic properties and properties in respect of microcirculation, enabling it to be established that the compounds of the invention are useful in the treatment of stress, sleep disorders, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory losses, Alzheimer's disease, and in cerebral circulation disorders. In another field of activity, it appears that the compounds of the invention can be used in the treatment of sexual dysfunctions, that they have ovulation-inhibitor and immunomodulator properties and that they are capable of being used in the treatment of cancers.

The compounds will preferably be used in the treatment of seasonal affective disorders, severe depression, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, appetite disorders and obesity.

For example, the compounds will be used in the treatment of seasonal affective disorders, severe depression and sleep disorders.

5 The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising at least one compound of formula (I) or one compound of formula (V') on its own or in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

10 Amongst the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those which are suitable for oral, parenteral, nasal, per- or trans-cutaneous, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, especially tablets or dragées, sublingual tablets, sachets, paquets, gelatin capsules, glossettes, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels and drinkable or injectable ampoules.

The dosage varies according to the sex, age and weight of the patient, the route of administration, the nature of the therapeutic indication or any associated treatments, and ranges from 0.01 mg to 1 g per 24 hours in one or more administrations.

15 The following Examples illustrate the invention but do not limit it in any way. The following Preparations result in synthesis intermediates for use in the preparation of the compounds of the invention.

**Preparation 1 : N-[2-(3-Bromo-7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide**

20 N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide (29 mmol) is dissolved in 160 ml of acetic acid. The mixture is heated to 70°C and bromine (35 mmol) is added dropwise in solution in 20 ml of acetic acid. After stirring for 6 hours at that temperature, the reaction mixture is cooled and then poured into iced water. After stirring vigorously for 30 minutes, the mixture is extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase is dried over magnesium sulphate and then evaporated under reduced pressure. The residue obtained is recrystallised  
25 from toluene to yield the title product in the form of a beige solid.

Melting point : 103-105°C

**Preparation 2 : *N*-[2-(3-Bromo-7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]propanamide**

The procedure is as in Preparation 1, with the replacement of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide with *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]propanamide. The title  
5 product is recrystallised from 95° ethanol and isolated in the form of a white solid.

Melting point : 146-148°C

**Preparation 3 : *N*-[2-(3-Bromo-7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]butanamide**

The procedure is as in Preparation 1, with the replacement of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide with *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]butanamide. The title  
10 product is recrystallised from 95° ethanol and isolated in the form of a white solid.

Melting point : 86-88°C

**Preparation 4 : *N*-[2-(3-Bromo-7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]cyclobutanecarboxamide**

The procedure is as in Preparation 1, with the replacement of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide with *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]cyclobutanecarbox-  
15 amide. The title product is recrystallised from 95° ethanol and isolated in the form of a white solid.

Melting point : 154-155°C

**Preparation 5 : 1-[2-(3-Bromo-7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]-2-pyrrolidinone**

The procedure is as in Preparation 1, with the replacement of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide with *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]-2-pyrrolidinone. The  
20 title product is recrystallised from 95° ethanol and isolated in the form of a white solid.

Melting point : 137-139°C

**Example 1 : *N*-(2-{3-[2-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-acetamide**

**Step A : *N*-(2-[3-(2-Formylphenyl)-7-methoxy-1-naphthyl]ethyl)acetamide**

5 The compound obtained in Preparation 1 (6.2 mmol) is dissolved in 30 ml of toluene and the solution is placed under a stream of nitrogen for 10 minutes. Tetrakis-(triphenylphosphine)palladium (0.25 mmol) is added to the solution and the mixture is again left under a stream of nitrogen for 10 minutes. Sodium carbonate (27 mmol), dissolved beforehand in 10 ml of water, and 2-formylphenylboronic acid (6.8 mmol),  
10 dissolved beforehand in 6 ml of ethanol, are added to the mixture. The reaction mixture is heated at reflux for 12 hours and then cooled to ambient temperature, filtered and taken up in 50 ml of water and 50 ml of ethyl acetate. The two phases are separated and the organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue obtained is purified by flash chromatography on silica gel (acetone/cyclohexane :  
15 2/8) to yield the title product in the form of a pale yellow oil.

**Step B : *N*-(2-{3-[2-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide**

20 The compound obtained in Step A (2.9 mmol) is dissolved in 40 ml of methanol. Sodium borohydride (5.8 mmol) is then added in small portions and the solution is stirred at ambient temperature for 10 minutes. The methanol is evaporated off and the residue obtained is taken up in an aqueous 1N hydrochloric acid solution and then extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over magnesium sulphate and then evaporated under reduced pressure. The residue is recrystallised from cyclohexane to yield the title product in the form of a pale yellow solid.

Melting point : 57-59°C

**Example 2 : N-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-acetamide**

**Step A : N-(2-[3-(3-Formylphenyl)-7-methoxy-1-naphthyl]ethyl)acetamide**

The procedure is as in Step A of Example 1, with the replacement of 2-formylphenylboronic acid with 3-formylphenylboronic acid. The title product is obtained, after purification by chromatography on silica gel (acetone/cyclohexane : 3/7), in the form of a white solid which is recrystallised from 95° ethanol.

Melting point : 123-125°C

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
calculated	76.06	6.09	4.03
found	75.76	6.10	4.01

**Step B : N-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide**

The procedure is as in Step B of Example 1 starting from the compound obtained in Step A. After purification by chromatography on silica gel (acetone/cyclohexane : 3/7), the title product is obtained in the form of a white solid, which is recrystallised from 95° ethanol.

Melting point : 153-155°C

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
calculated	75.62	6.63	4.01
found	75.33	6.61	4.22



**Example 3 : N-(2-{3-[4-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-acetamide**

**Step A : Methyl 4-{4-[2-(acetylamino)ethyl]-6-methoxy-2-naphthyl}benzoate**

The compound obtained in Preparation 1 (25 mmol), 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (27 mmol), palladium acetate (0.05 mmol), sodium hydrogen carbonate (49 mmol) and tetrabutylammonium bromide (0.3 mmol) are dissolved in a dioxane/water mixture (60 ml/40 ml). The mixture is heated at reflux for 4 hours, and then cooled to ambient temperature. 150 ml of ethyl acetate are added and the two phases are separated. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residue obtained is purified by chromatography on silica gel (acetone/cyclohexane : 3/7) to yield the title product in the form of a white solid, which is recrystallised from 95° ethanol.

Melting point : 147-149°C

**Step B : N-(2-{3-[4-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide**

The compound obtained in Step A (5.5 mmol) is dissolved in 30 ml of ether and 10 ml of THF. The solution is cooled to 0°C, and then lithium aluminium hydride (16.5 mmol) is added in small portions. The mixture is stirred at ambient temperature for 6 hours and then the lithium aluminium hydride is hydrolysed by a few drops of aqueous 20% sodium hydroxide solution until a white precipitate is obtained. After filtration, the ether and the THF are evaporated off under reduced pressure and the residue is purified by chromatography on silica gel (acetone/cyclohexane : 3/7) to yield the title product in the form of white solid, which is recrystallised from 95° ethanol.

Melting point : 164-166°C

**Example 4: N-(2-{3-[3-(Bromomethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide**

The compound obtained in Example 2 (0.6 g; 1.7 mmol) is dissolved in 10 ml of glacial

acetic acid and 3.1 ml (17 mmol) of a 45% hydrobromic acid solution in acetic acid. The mixture is stirred at ambient temperature for 24 hours and then poured into 30 ml of iced water. The precipitate formed is filtered off, suctioned off and then recrystallised from 95° ethanol to yield the title product in the form of a pale yellow solid.

5 Melting point : 118-120°C

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
calculated	64.09	5.38	3.40
found	63.92	5.37	3.42

10 **Example 5 : *N*-(2-{3-[3-(Iodomethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide**

The compound obtained in Example 4 (0.35 g; 0.85 mmol) is dissolved in 20 ml of acetone and then 0.14 g (0.94 mmol) of sodium iodide are added to the solution. The mixture is heated at reflux with vigorous stirring for two hours. After cooling, the reaction mixture is filtered and then the acetone is evaporated off under reduced pressure. The residue is taken up in water and then extracted with ether. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and then evaporated under reduced pressure. The residue obtained is recrystallised from toluene to yield the title product in the form of a pale yellow solid.

Melting point : 155-157°C

Elemental microanalysis :

20

	% C	% H	% N
calculated	57.53	4.83	3.05
found	57.53	4.83	3.06

**Example 6 : *N*-(2-{7-Methoxy-3-[3-(methoxymethyl)phenyl]-1-naphthyl}ethyl)-acetamide**

25 The compound obtained in Example 4 (0.1 g; 0.24 mmol), dissolved beforehand in 2 ml of

methanol, is added dropwise to 10 ml of a freshly prepared solution of sodium methanolate (0.012 g; 0.48 mmol). The mixture is heated at the boil for 4 hours. After cooling, the methanol is evaporated off under reduced pressure and the residue is taken up in water and extracted with ether. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered, and then evaporated under reduced pressure. The residue obtained is recrystallised from 95° ethanol to yield the title product in the form of a white solid.

Melting point : 86-87°C

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
calculated	76.01	6.93	3.85
found	75.37	6.92	3.82

**Example 7 : *N*-(2-[3-[3-(Aminomethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl]ethyl)-acetamide hydrochloride**

**Step A : *N*-(2-[3-(3-Cyanophenyl)-7-methoxy-1-naphthyl]ethyl)acetamide**

The procedure is as in Step A of Example 1, with the replacement of 2-formylphenylboronic acid with 2-cyanophenylboronic acid. The title compound is purified by chromatography on silica gel (acetone/hexane : 4/6) and obtained in the form of a white solid after recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 141-143°C

**Step B : *N*-(2-[3-[3-(Aminomethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl]ethyl)-acetamide hydrochloride**

The compound obtained in Step A (1.2 g; 3.5 mmol) is dissolved in 100 ml of methanol. The solution is poured into an autoclave, and then 0.5 g of Raney nickel is added and the solution is saturated with ammonia gas. Hydrogen is introduced until a pressure of 50 bars is reached, and the reaction mixture is stirred for 12 hours at 60°C. The autoclave is cooled

to ambient temperature, the Raney nickel is filtered off and the methanol is evaporated off under reduced pressure. The residue is taken up in ethyl ether and a solution of ethyl ether saturated with HCl gas is added dropwise until a precipitate is obtained. The precipitate is then suction-filtered off and recrystallised from isopropanol.

5     Melting point : 239-241°C

**Example 8 : *N*-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-propanamide**

**Step A :   Methyl 3-{6-methoxy-4-[2-(propionylamino)ethyl]-2-naphthyl}benzoate**

10     The procedure is as in Step A of Example 3, starting from the compound obtained in Preparation 2 and 3-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid. The title compound is obtained in the form of a white solid after recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 113-115°C

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
15     calculated	73.64	6.44	3.58
found	73.70	6.44	3.58

**Step B :   *N*-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-propanamide**

20     The procedure is as in Step B of Example 3, starting from the compound obtained in Step A. The title compound is obtained in the form of a white solid after recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 135-137°C

**Example 9 : *N*-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-butanamide**

**Step A : Methyl 3-{4-[2-(butyrylamino)ethyl]-6-methoxy-2-naphthyl}benzoate**

5 The procedure is as in Step A of Example 1, starting from the compound obtained in Preparation 3 and with the replacement of 2-formylphenylboronic acid with (3-methoxycarbonyl)phenylboronic acid. The title compound is obtained in the form of a white solid after recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 86-88°C

Elemental microanalysis :

10		% C	% H	% N
	calculated	74.05	6.71	3.45
	found	73.93	6.77	3.64

**Step B : *N*-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-butanamide**

15 The procedure is as in Step B of Example 3, starting from the compound obtained in Step A. The title compound is obtained in the form of a white solid after recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 113-115°C

Elemental microanalysis :

20		% C	% H	% N
	calculated	76.36	7.21	3.71
	found	76.21	7.15	3.72

**Example 10 : N-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-cyclobutanecarboxamide**

**Step A : Methyl 3-(4-{2-[(cyclobutylcarbonyl)amino]ethyl}-6-methoxy-2-naphthyl)-benzoate**

5 The procedure is as in Step A of Example 3, starting from the compound obtained in Preparation 4. The title compound is obtained in the form of a white solid after purification by chromatography on silica gel (acetone/cyclohexane : 3/7) followed by recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 128-130°C

10 Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
calculated	74.80	6.52	3.35
found	74.55	6.48	3.32

**Step B : N-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-cyclobutanecarboxamide**

15

The procedure is as in Step B of Example 3, starting from the compound obtained in Step A. The title compound is obtained in the form of a white solid after recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 131-133°C

20 Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
calculated	77.09	6.99	3.60
found	76.98	7.05	3.53

**Example 11 : 1-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-2-pyrrolidinone**

Step A : Methyl 3-{6-methoxy-4-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-naphthyl}benzoate

The procedure is as in Step A of Example 3, starting from the compound obtained in Preparation 5. The title compound is obtained in the form of a white solid after purification by chromatography on silica gel (acetone/cyclohexane : 3/7) followed by recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 110-112°C

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
calculated	74.42	6.25	3.47
found	74.09	6.29	3.63

Step B : 1-(2-{3-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)-2-pyrrolidinone

The procedure is as in Step B of Example 3, starting from the compound obtained in Step A. The title compound is obtained in the form of a white solid after recrystallisation from 95° ethanol.

Melting point : 129-131°C

## PHARMACOLOGICAL STUDY

**EXAMPLE A : Acute toxicity study**

Acute toxicity was evaluated after oral administration to groups each comprising 8 mice (26 ± 2 grams). The animals were observed at regular intervals during the course of the first day, and daily for the two weeks following treatment. The LD<sub>50</sub> (the dose that causes

the death of 50% of the animals) was evaluated and demonstrated the low toxicity of the compounds of the invention.

**EXAMPLE B : Melatonin receptor binding study on *Pars tuberalis* cells of sheep**

5 Melatonin receptor binding studies of the compounds of the invention were carried out according to conventional techniques on *Pars tuberalis* cells of sheep. The *Pars tuberalis* of the adenohypophysis is in fact characterised in mammals by a high density of melatonin receptors (Journal of Neuroendocrinology, 1, pp. 1-4, 1989).

**Protocol**

10 1) Sheep *Pars tuberalis* membranes are prepared and used as target tissue in saturation experiments to determine the binding capacities and affinities for 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin.

2) Sheep *Pars tuberalis* membranes are used as target tissue in competitive binding experiments using the various test compounds in comparison with melatonin.

15 Each experiment is carried out in triplicate and a range of different concentrations is tested for each compound. The results, after statistical processing, enable the binding affinities of the compound tested to be determined.

**Results**

The compounds of the invention appear to have a strong affinity for melatonin receptors.



**EXAMPLE C :****1. Study of binding to melatonin receptors MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub>**

The MT<sub>1</sub> or MT<sub>2</sub> receptor binding experiments are carried out using 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin as reference radioligand. The radioactivity retained is determined using a liquid scintillation counter.

Competitive binding experiments are then carried out in triplicate using the various test compounds. A range of different concentrations is tested for each compound. The results enable the binding affinities of the compounds tested (K<sub>i</sub>) to be determined.

**2. Study of binding to melatonin site MT<sub>3</sub>**

The experiments of binding to MT<sub>3</sub> sites are carried out on hamster brain membranes using 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin as radioligand. The membranes are incubated for 30 minutes with 2-[<sup>125</sup>I]-iodomelatonin at a temperature of 4°C and at different concentrations of the compounds being tested. After incubation, the membranes are rapidly filtered and then washed with cold buffer using a filtration system. The radioactivity retained is measured by a scintillation counter. The IC<sub>50</sub> values (concentration that inhibits the specific binding by 50 %) are calculated from competition curves according to a non-linear regression model.

Thus, the IC<sub>50</sub> values found for the compounds of the invention show binding for one or another of the melatoninergetic binding sites, those values being ≤ 10 μM.

**EXAMPLE D : Action of the compounds of the invention on the circadian rhythms of locomotive activity of the rat**

The involvement of melatonin in influencing the majority of physiological, biochemical and behavioural circadian rhythms by day/night alternation has made it possible to establish a pharmacological model for research into melatoninergetic ligands.

The effects of the compounds are tested in relation to numerous parameters and, in particular, in relation to the circadian rhythms of locomotive activity, which are a reliable indicator of the activity of the endogenous circadian clock.

In this study, the effects of such compounds on a particular experimental model, namely the rat placed in temporal isolation (permanent darkness), are evaluated.

#### Experimental protocol

One-month-old male rats are subjected, as soon as they arrive at the laboratory, to a light cycle of 12 hours of light per 24 hours (LD 12 : 12).

After 2 to 3 weeks' adaptation, they are placed in cages fitted with a wheel connected to a recording system in order to detect the phases of locomotive activity and thus monitor the nychthemeral (LD) or circadian (DD) rhythms.

As soon as the rhythms recorded show a stable pattern in the light cycle LD 12 : 12, the rats are placed in permanent darkness (DD).

Two to three weeks later, when the free course (rhythm reflecting that of the endogenous clock) is clearly established, the rats are given a daily administration of the compound to be tested.

The observations are made by means of visualisation of the rhythms of activity :

- influence of the light rhythm on the rhythms of activity,
- disappearance of the influence on the rhythms in permanent darkness,
- influence by the daily administration of the compound ; transitory or durable effect.

A software package makes it possible :

- to measure the duration and intensity of the activity, the period of the rhythm of the animals during free course and during treatment,

- to demonstrate by spectral analysis the existence of circadian and non-circadian (for example ultradian) components, where present.

### Results

5 The compounds of the invention clearly appear to enable powerful action on the circadian rhythm *via* the melatoninergetic system.

### **EXAMPLE E : Light/dark cages test**

● The compounds of the invention are tested on a behavioural model, the light/dark cages test, which enables the anxiolytic activity of the compounds to be revealed.

10 The equipment comprises two polyvinyl boxes covered with Plexiglas. One of the boxes is in darkness. A lamp is placed above the other box, yielding a light intensity of approximately 4000 lux at the centre of the box. An opaque plastic tunnel separates the light box from the dark box. The animals are tested individually for a session of 5 minutes. The floor of each box is cleaned between each session. At the start of each test, the mouse  
15 is placed in the tunnel, facing the dark box. The time spent by the mouse in the illuminated box and the number of passages through the tunnel are recorded after the first entry into the dark box.

● After administration of the compounds 30 minutes before the start of the test, the compounds of the invention significantly increase the time spent in the illuminated cage  
20 and the number of passages through the tunnel, which demonstrates the anxiolytic activity of the compounds of the invention.

### **EXAMPLE F : Activity of the compounds of the invention on the caudal artery of the rat**

25 The compounds of the invention were tested *in vitro* on the caudal artery of the rat. Melatoninergetic receptors are present in those vessels, thus providing a relevant

pharmacological model for studying melatoninerigic ligand activity. The stimulation of the receptors can induce either vasoconstriction or vasodilation depending upon the arterial segment studied.

#### Protocol

5 One-month-old rats are accustomed to a light/dark cycle of 12h/12h during a period of 2 to 3 weeks.

After sacrifice, the caudal artery is isolated and maintained in a highly oxygenated medium. The arteries are then cannulated at both ends, suspended vertically in an organ chamber in a suitable medium and perfused *via* their proximal end. The pressure changes  
10 in the perfusion flow enable evaluation of the vasoconstrictive or vasodilatory effect of the compounds.

The activity of the compounds is evaluated on segments that have been pre-contracted by phenylephrine (1  $\mu$ M). A concentration/response curve is determined non-cumulatively by the addition of a concentration of the test compound to the pre-contracted segment. When  
15 the effect observed reaches equilibrium, the medium is changed and the preparation is left for 20 minutes before the addition of the same concentration of phenylephrine and a further concentration of the test compound.

#### Results

20 The compounds of the invention significantly modify the diameter of caudal arteries pre-constricted by phenylephrine.

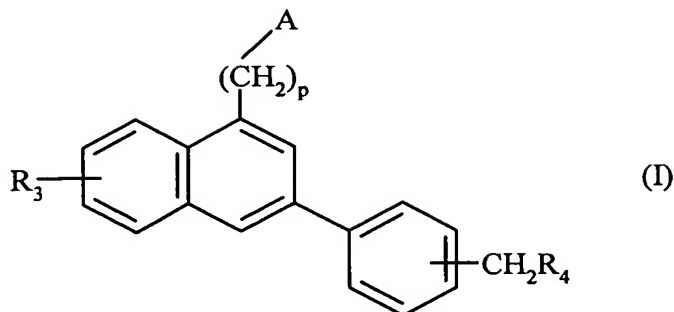
**EXAMPLE G : Pharmaceutical composition : tablets**

1000 tablets each containing a dose of 5 mg of *N*-[(2-{3-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-7-

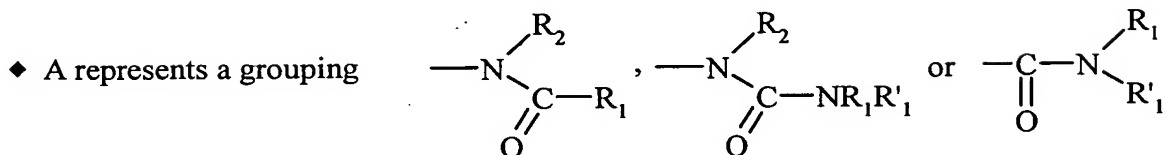
	methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide (Example 2) .....	5 g
	wheat starch .....	20 g
5	maize starch .....	20 g
	lactose .....	30 g
	magnesium stearate.....	2 g
	silica.....	1 g
	hydroxypropyl cellulose .....	2 g

**CLAIMS**

**1-** Compounds of formula (I) :



wherein:



(wherein R<sub>1</sub> and R'<sub>1</sub>, which may be identical or different, each represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl group, a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl group, a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl group, a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, an aryl group, an aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, a heteroaryl group or a heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched,

and R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, it being possible, additionally, for R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together to form a linear or branched alkylene chain containing from 3 to 6 carbon atoms),

- ♦ R<sub>3</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group,
- ♦ R<sub>4</sub> represents a halogen atom, a hydroxy group, a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group or an amino group optionally substituted by one or two linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups,
- ♦ p is 1, 2 or 3,

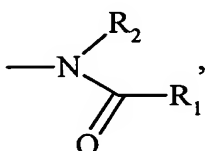
it being understood that:

- "aryl" denotes a phenyl, naphthyl or biphenyl group,
- "heteroaryl" denotes any mono- or bi-cyclic aromatic group containing from 1 to 3 hetero atoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen,

5 wherein the aryl and heteroaryl groups so defined may be substituted by from 1 to 3 groups selected from linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, hydroxy, carboxy, formyl, nitro, cyano, linear or branched polyhalo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, alkoxycarbonyl and halogen atoms,

10 their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

2- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein A represents a

grouping , their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts

thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

15 3- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>1</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

4- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>1</sub> represents a linear or branched (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl group, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

20 5- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

6- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein p is 2, their enantiomers and

diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

7- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>3</sub> represents a methoxy group, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

8- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>4</sub> represents an OH group, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

9- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>4</sub> represents an OMe group, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

10- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>4</sub> represents an NH<sub>2</sub> group, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

11- Compounds of formula (I) according to claim 1, wherein R<sub>4</sub> represents a halogen atom, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

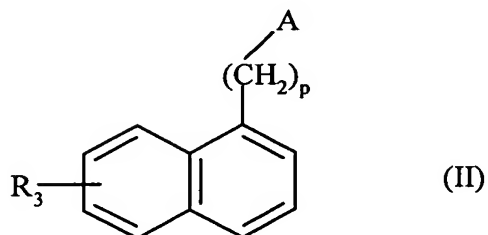
12- Compound of formula (I) according to claim 1, which is *N*-(2-{3-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

13- Compound of formula (I) according to claim 1, which is *N*-(2-{3-[3-(aminomethyl)phenyl]-7-methoxy-1-naphthyl}ethyl)acetamide, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base.

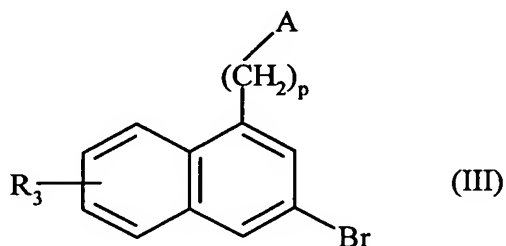
14- Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1,



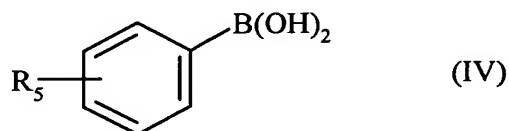
characterised in that there is used as starting material a compound of formula (II) :



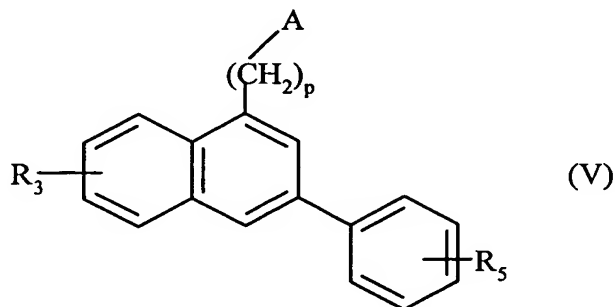
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined for formula (I), which is subjected to the action of bromine to yield a compound of formula (III) :



wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove, which is condensed, in the presence of palladium acetate or tetrakis(triphenylphosphine)palladium, with a compound of formula (IV) :



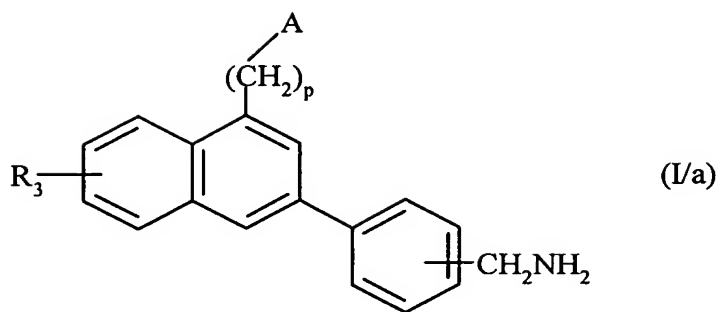
wherein R<sub>5</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl group, a formyl group or a cyano group, to yield a compound of formula (V) :



wherein A, p, R<sub>3</sub> and R<sub>5</sub> are as defined hereinabove,

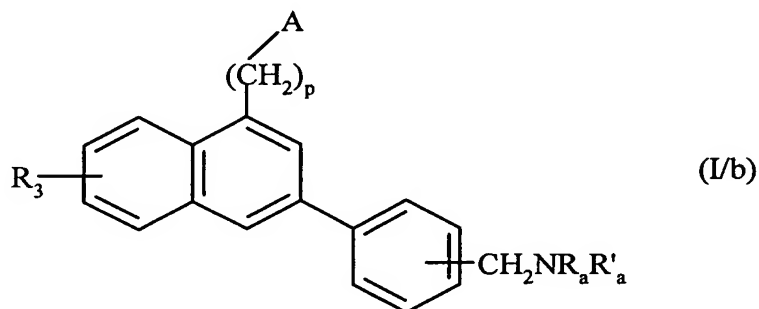
which compound of formula (V),

- when R<sub>5</sub> represents a CN group, is subjected to the action of Raney nickel to obtain a compound of formula (I/a), a particular case of the compounds of formula (I) :



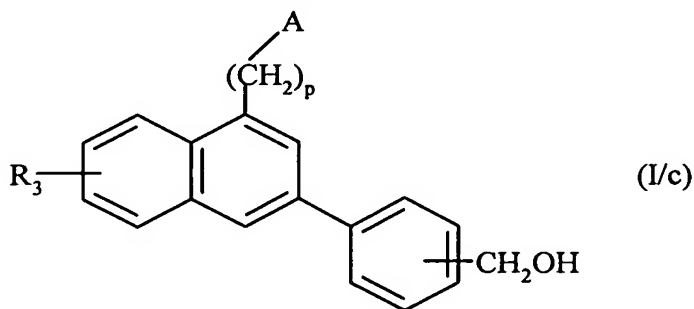
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove,

which compound of formula (I/a) may be subjected to the action of one or more alkylating agents to yield a compound of formula (I/b), a particular case of the compounds of formula (I) :



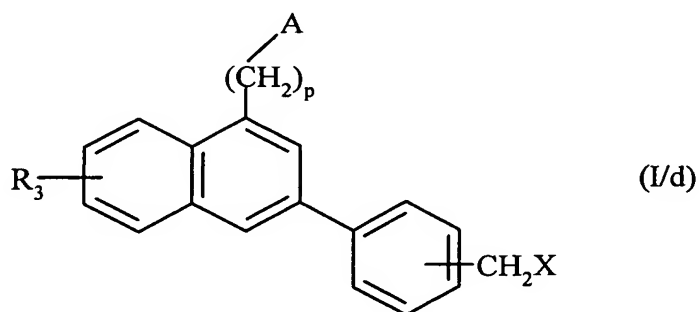
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove, R<sub>a</sub> represents an alkyl group and R'<sub>a</sub> represents a hydrogen atom or an alkyl group,

- when R<sub>5</sub> represents a formyl group, is subjected to the action of NaBH<sub>4</sub> or triethylsilane and, when R<sub>5</sub> represents an alkoxycarbonyl group, is subjected to the action of LiAlH<sub>4</sub>, to yield a compound of formula (I/c), a particular case of the compounds of formula (I) :



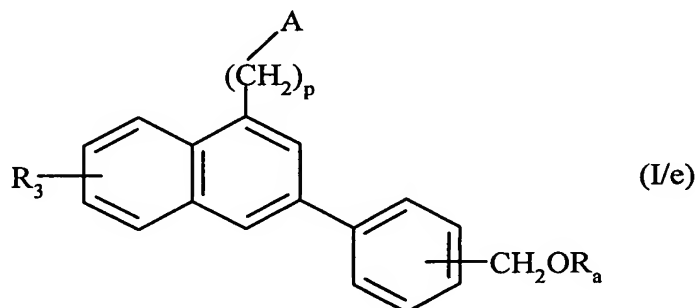
wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove,

which compound of formula (I/c) is subjected to the action of a hydrohalic acid to yield a compound of formula (I/d), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein A, p and R<sub>3</sub> are as defined hereinabove and X represents a halogen atom,

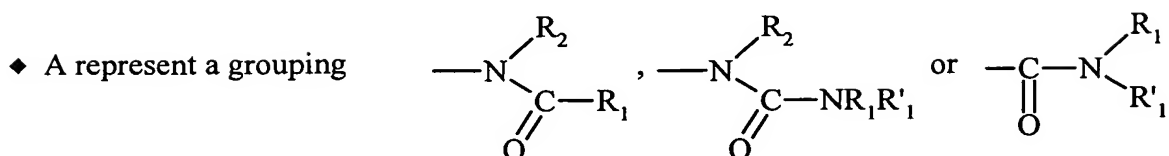
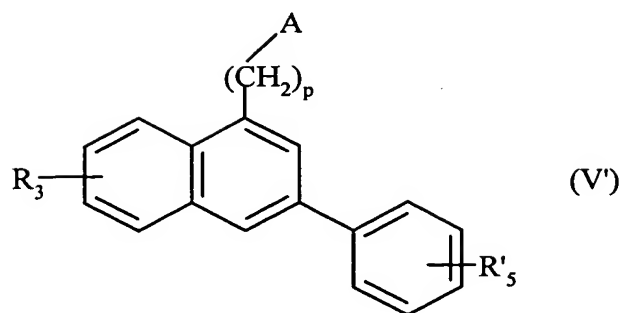
5 or which compound of formula (I/c) is subjected to the action of an alcoholate to yield a compound of formula (I/e), a particular case of the compounds of formula (I) :



wherein A, p, R<sub>3</sub> and R<sub>a</sub> are as defined hereinabove,

10 the compounds (I/a) to (I/e) constituting the totality of the compounds of formula (I), which compounds may be purified according to a conventional separation technique, are converted, if desired, into addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, and are optionally separated into their isomers according to a conventional separation technique.

15- Compounds of formula (V') :



(wherein R<sub>1</sub> and R'<sub>1</sub>, which may be identical or different, each represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl group, a linear or branched (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkynyl group, a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl group, a (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, an aryl group, an aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, a heteroaryl group or a heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched,

and R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group,

it being possible, additionally, for R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together to form a linear or branched alkylene chain containing from 3 to 6 carbon atoms),

◆ R<sub>3</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group,

◆ R'<sub>5</sub> represents a linear or branched (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxycarbonyl group or a formyl group, their enantiomers and diastereoisomers, and addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid or base, for use as synthesis intermediates for the preparation of compounds of formula (I) but also as melatoninergic receptor ligands.

**16-** Pharmaceutical compositions comprising compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 13 or compounds of formula (V') according to claim 15, or one of their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid or base, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

**17**- Pharmaceutical compositions according to claim 16 for use in the manufacture of medicaments for the treatment of disorders of the melatoninerbic system.

**18**- Pharmaceutical compositions according to claim 16 for use in the manufacture of medicaments for the treatment of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory losses, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also sexual dysfunctions, and as inhibitors of ovulation, immunomodulators and in the treatment of cancers.

**INPI NATIONAL INSTITUTE  
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

**PATENT OF INVENTION  
UTILITY CERTIFICATE**

**cerfa  
No.11235\*02**

Intellectual Property Code - Book VI

**PATENTS DIVISION**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 93 59 30

**DECLARATION OF INVENTORSHIP Page No. 1/2**

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file <i>(optional)</i>		28768	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0213917	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New phenylanthracene compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		POISSONNIER-DURIEUX	
Forenames		Sophie	
Address	Street	Résidence "Le jardin du Bourg" 31, rue Roger Vergin	
	Postal code and town	59130	LAMBERSART (France)
Belonging company <i>(optional)</i>			
Name		YOUS	
Forenames		Said	
Address	Street	Résidence Marthe Alexandre / Appt. 12 10, rue Lamartine	
	Postal code and town	59120	LOOS (France)
Belonging company <i>(optional)</i>			
Name		LESIEUR	
Forenames		Daniel	
Address	Street	20, rue de Verdun	
	Postal code and town	59147	GONDECOURT (France)
Belonging company <i>(optional)</i>			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)  C. Kuehm-Caubère, Patent Engineer		(signature)	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information received 27/11/02 and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

**INPI NATIONAL INSTITUTE**

**PATENT OF INVENTION**

**cerfa**

## PATENTS DIVISION

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Tel.: 01 53 04 53 04

Fax: 01 42 93 59 30

## DECLARATION OF INVENTORSHIP Page No. 2/2

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		28768	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0213917	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New phenylanthracene compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Name		BENNEJEAN	
Forenames		Caroline	
Address	Street	139, rue de Paris	
	Postal code and town	94220	CHARENTON LE PONT (France)
Belonging company (optional)			
Name		DELAGRANGE	
Forenames		Philippe	
Address	Street	24, boulevard des Frères Voisins	
	Postal code and town	92130	ISSY LES MOULINEAUX (France)
Belonging company (optional)			
Name		RENARD	
Forenames		Pierre	
Address	Street	3, avenue du parc	
	Postal code and town	78150	LE CHESNAY (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)  C. Kuehm-Caubère, Patent Engineer		(signature)	



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

MAILED 19 JAN 2004

WIPO

PCT

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr





INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 V / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>07 NOV 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>07 NOV. 2002</b> <b>Vos références pour ce dossier (facultatif) 28768</b>		<b>1</b> <b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> <b>LES LABORATOIRES SERVIER</b> Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2</b> <b>NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
<b>3</b> <b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Nouveaux dérivés du phénylnaphtalène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
<b>4</b> <b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5</b> <b>DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		: . . . .	
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>7 NOV 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0213917		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		28768	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		KUEHM-CAUBERE	
Prénom		Catherine	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Sulte», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  C. Kuehm-Caubère, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés du phénylnaphtalène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

5 De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Toutefois, elle possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine,  
10 métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

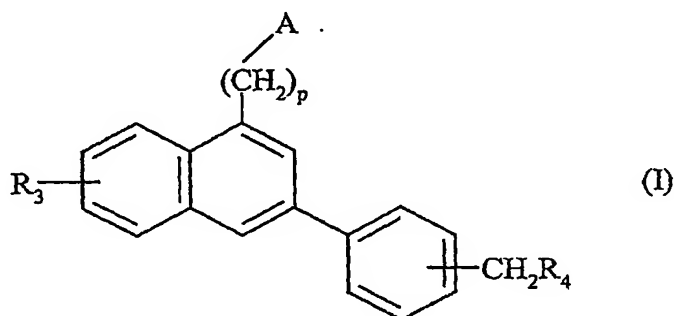
Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le  
15 système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp. 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers  
20 (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la  
25 mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands sélectifs.

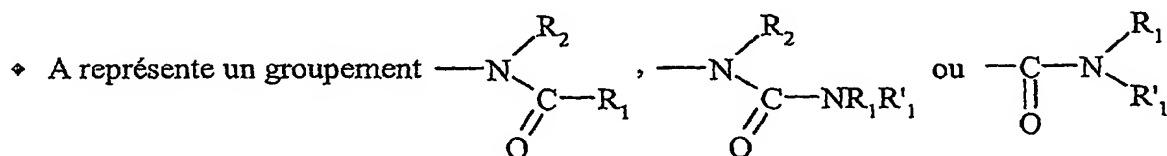
De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

- 5 Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



10 dans laquelle :



(dans lesquels  $\text{R}_1$  et  $\text{R}'_1$ , identiques ou différents, représentent un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkynyle ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), cycloalkyl ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ )alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,

et  $\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,

$\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  pouvant de plus former ensemble une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 3 à 6 atomes de carbone),

♦  $\text{R}_3$  représente un groupement alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,

♦  $\text{R}_4$  représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire

ou ramifié ou amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

- ♦ p vaut 1, 2 ou 3,

étant entendu que :

- 5 - par "aryle", on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

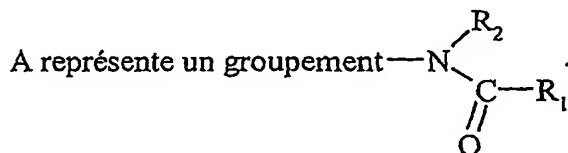
les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyl, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

20 Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels



Avantageusement,  $R_1$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié comme les groupements méthyle, éthyle, *n*-propyle ou *n*-butyle par exemple, ou un groupement cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) linéaire ou ramifié comme les groupements cyclopropyle ou

cyclobutyle par exemple.

$R_2$  représente préférentiellement un atome d'hydrogène.

La valeur préférée de  $p$  est 2.

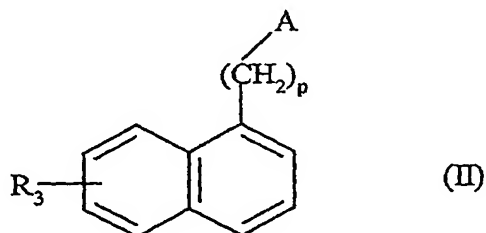
Le groupement  $R_3$  préféré est le groupement méthoxy.

- 5  $R_4$  représente avantageusement un groupement OH, méthoxy ou  $NH_2$ , ou un atome d'halogène comme le brome ou l'iode.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont : le N-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide et le N-(2-{3-[3-(aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide.

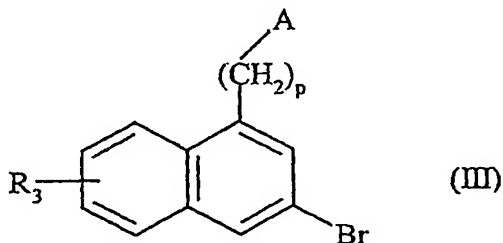
- 10 Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

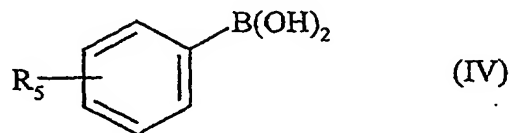


15

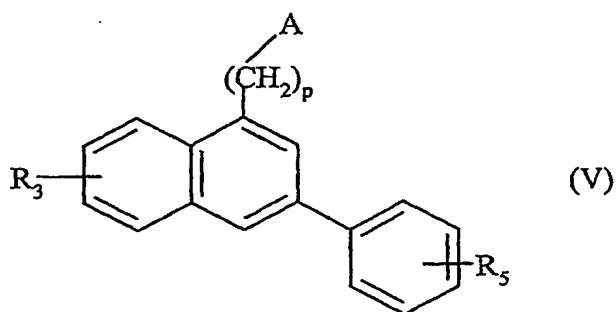
dans laquelle A,  $p$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I), que l'on soumet à l'action du brome, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, sur lequel on condense, en présence d'acétate de palladium ou de tétrakis triphénylphosphine palladium, le dérivé de formule (IV) :



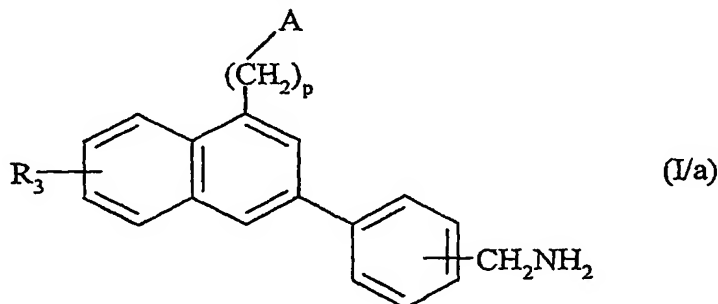
- 5 dans laquelle R<sub>5</sub> représente un groupement alkyloxy-carbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, formyle ou cyano, pour conduire au composé de formule (V) :



dans laquelle A, p, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis précédemment,

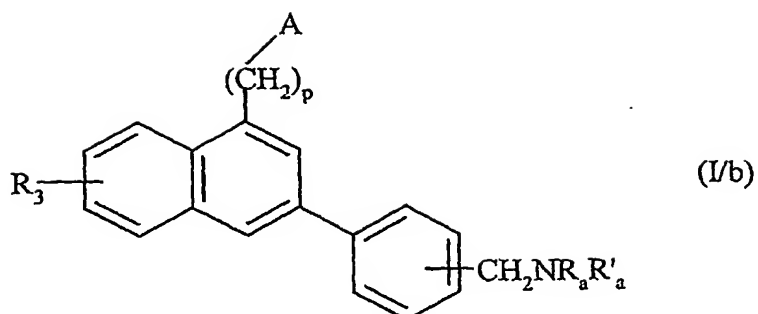
composé de formule (V) que l'on soumet :

- 10 • lorsque R<sub>5</sub> représente un groupement CN à l'action du nickel de Raney pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



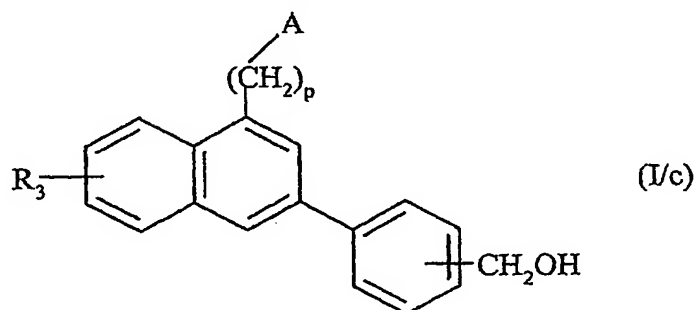
dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être soumis à l'action d'un ou plusieurs agents alkylants,  
15 pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



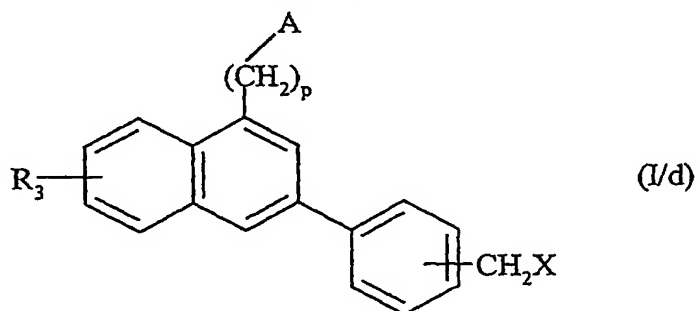
dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont tels que définis précédemment, R<sub>a</sub> représente un groupement alkyle et R'<sub>a</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

- 5 • lorsque R<sub>5</sub> représente un groupement formyle à l'action de NaBH<sub>4</sub> ou de triéthylsilane, et lorsque R<sub>5</sub> représente un groupement alkyloxycarbonyl à l'action de LiAlH<sub>4</sub>, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment,

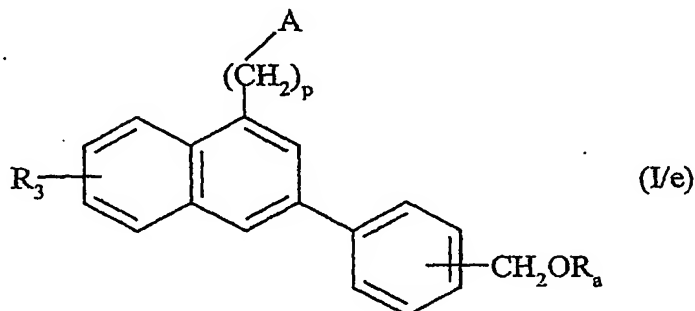
- 10 composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un acide halohydrique, pour obtenir le composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène,



ou composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un alcoolate pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



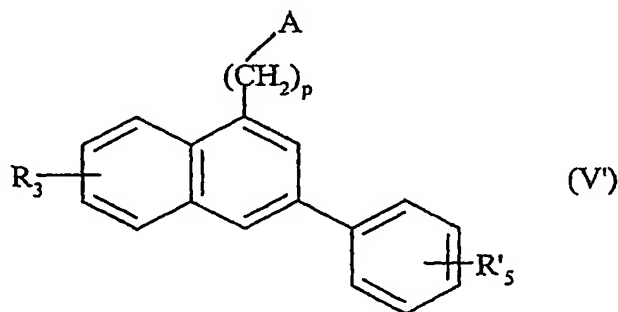
dans laquelle A, p, R<sub>3</sub> et R<sub>a</sub> sont tels que définis précédemment,

- 5 les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

- 10 Les composés de formule (II) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier par des réactions chimiques classiques et décrites dans la littérature.

En particulier, l'accès aux composés de formule (II) est décrit dans les brevets EP 0447285 ou EP 0745584 par exemple.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (V') :



- 15 dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la formule (I) et R'<sub>5</sub> représente un groupement alkyloxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou formyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la

préparation des composés de formule (I) mais également en tant que ligands des récepteurs mélatoninergiques.

5 L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation, qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, de la dépression majeure, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

25 Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières, de la dépression majeure et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) ou un composé de formule (V') seul ou en

combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés  
5 simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et  
10 s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de l'invention.

**Préparation 1 : *N*-[2-(3-bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

15 Le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide (29 mmol) est dissous dans 160 ml d'acide acétique. Le milieu est chauffé à 70°C et le brome (35 mmol) est ajouté goutte à goutte en solution dans 20 ml d'acide acétique. Après 6 heures d'agitation à cette température, le milieu réactionnel est refroidi puis versé dans de l'eau glacée. Après 30 minutes d'agitation vigoureuse, le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle. L'acétate d'éthyle est séché sur  
20 sulfate de magnésium puis évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans du toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide beige.

Point de fusion : 103-105°C

**Préparation 2 : *N*-[2-(3-bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide**

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le *N*-[2-(7-méthoxy-1-

naphtyl)éthyl]acétamide par le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 146-148°C

**Préparation 3 : *N*-[2-(3-bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butanamide**

- 5 On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butanamide. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 86-88°C

**Préparation 4 : *N*-[2-(3-bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclobutanecarboxamide**

- 10 On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]cyclobutanecarboxamide. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 154-155°C

- 15 **Préparation 5 : 1-[2-(3-bromo-7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-2-pyrrolidinone**

On procède comme dans la Préparation 1 en remplaçant le *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par la *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-2-pyrrolidinone. Le produit du titre est recristallisé dans l'éthanol 95° et isolé sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 137-139°C

- 20 **Exemple 1 : *N*-(2-[3-[2-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl]éthyl)acétamide**

**Stade A : N-{2-[3-(2-formylphényl)-7-méthoxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

Le composé obtenu dans la Préparation 1 (6,2 mmol) est dissous dans 30 ml de toluène et la solution est placée sous courant d'azote pendant 10 minutes. Le tétrakis triphénylphosphine palladium (0,25 mmol) est ajouté à la solution et le mélange est à nouveau laissé sous courant d'azote pendant 10 minutes. Le carbonate de sodium (27 mmol), préalablement dissous dans 10 ml d'eau et l'acide 2-formylphénylboronique (6,8 mmol), préalablement dissous dans 6 ml d'éthanol, sont additionnés au mélange. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures puis refroidi à température ambiante, filtré et repris par 50 ml d'eau et 50 ml d'acétate d'éthyle. Les deux phases sont séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 2/8) pour conduire au produit du titre sous la forme d'une huile jaune pâle.

**Stade B : N-(2-{3-[2-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide**

Le composé obtenu au stade A (2,9 mmol) est dissous dans 40 ml de méthanol. Le borohydrure de sodium (5,8 mmol) est alors ajouté par petites fractions et la solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 10 minutes. Le méthanol est évaporé et le résidu obtenu est repris par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N puis extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans du cyclohexane pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : 57-59°C

**Exemple 2 : N-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide**

**Stade A : N-{2-[3-(3-formylphényl)-7-méthoxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 en remplaçant l'acide 2-formylphénylboronique par l'acide 3-formylphénylboronique. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/ cyclohexane : 3/7) sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

5 Point de fusion : 123-125°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	76,06	6,09	4,03
trouvé	75,76	6,10	4,01

10 Stade B : *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

On procède comme au stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A. Le produit du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/ cyclohexane : 3/7) sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

Point de fusion : 153-155°C

15 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	75,62	6,63	4,01
trouvé	75,33	6,61	4,22

20 Exemple 3 : *N*-(2-{3-[4-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)  
acétamide

Stade A : 4-{4-[2-(acétylamino)éthyl]-6-méthoxy-2-naphtyl}benzoate de méthyle

Le composé obtenu dans la préparation 1 (25 mmol), l'acide 4-(méthoxycarbonyl)phénylboronique (27 mmol), l'acétate de palladium (0,05 mmol), l'hydrogénocarbonate de sodium (49 mmol) et le bromure de tétrabutylammonium (0,3 mmol) sont dissous dans un  
25 mélange dioxane/eau (60 ml/40 ml). Le milieu est chauffé à reflux pendant 4 heures puis

refroidi à température ambiante. 150 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés et les deux phases sont séparées. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

Point de fusion : 147-149°C

**Stade B : N-(2-{3-[4-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide**

Le composé obtenu au stade A (5,5 mmol) est dissous dans 30 ml d'éther et 10 ml de THF. La solution est refroidie à 0°C puis l'hydrure de lithium et d'aluminium (16,5 mmol) est ajouté par petites fractions. Le milieu est laissé sous agitation à température ambiante pendant 6 heures puis l'hydrure de lithium et d'aluminium est hydrolysé par quelques gouttes d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20 % jusqu'à obtention d'un précipité blanc. Après filtration, l'éther et le THF sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc qui est recristallisé dans de l'éthanol 95°.

Point de fusion : 164-166°C

**Exemple 4 : N-(2-{3-[3-(bromométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide**

Le composé obtenu dans l'Exemple 2 (0,6 g ; 1,7 mmol) est dissous dans 10 ml d'acide acétique glacial et 3,1 ml (17 mmol) d'une solution d'acide bromhydrique à 45 % dans l'acide acétique. Le milieu est placé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures puis versé dans 30 ml d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, essoré puis recristallisé dans de l'éthanol 95° pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : 118-120°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	64,09	5,38	3,40
trouvé	63,92	5,37	3,42

5 Exemple 5 : N-(2-{3-[3-(iodométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide

Le composé obtenu dans l'Exemple 4 (0,35 g ; 0,85 mmol) est dissous dans 20 ml d'acétone puis 0,14 g (0,94 mmol) d'iodure de sodium sont ajoutés à la solution. Le mélange est chauffé à reflux sous agitation vigoureuse pendant deux heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré puis l'acétone est évaporée sous pression  
 10 réduite. Le résidu est repris par de l'eau puis extrait par de l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans du toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : 155-157°C15 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	57,53	4,83	3,05
trouvé	57,53	4,83	3,06

20 Exemple 6 : N-(2-{7-méthoxy-3-[3-(méthoxyméthyl)phényl]-1-naphtyl}éthyl)  
acétamide

Le composé obtenu dans l'Exemple 4 (0,1 g ; 0,24 mmol), préalablement dissous dans 2 ml de méthanol, est ajouté goutte à goutte à 10 ml d'une solution fraîchement préparée de méthanolate de sodium (0,012 g ; 0,48 mmol). Le mélange est chauffé à ébullition pendant 4 heures. Après refroidissement, le méthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu  
 25 est repris par de l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans de l'éthanol à 95° pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.



Point de fusion : 86-87°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	76,01	6,93	3,85
5 trouvé	75,37	6,92	3,82

**Exemple 7 : N-(2-{3-[3-(aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide, chlorhydrate**

**Stade A : N-{2-[3-(3-cyanophényl)-7-méthoxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 en remplaçant l'acide 2-formyl-  
10 phénylboronique par l'acide 2-cyanophénylboronique. Le composé du titre est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétone/hexane : 4/6) puis obtenu sous la forme d'un solide blanc après recristallisation dans de l'éthanol à 95°.

Point de fusion : 141-143°C

**Stade B : N-(2-{3-[3-(aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide, chlorhydrate**

Le composé obtenu au stade A (1,2 g ; 3,5 mmol) est dissous dans 100 ml de méthanol. La solution est versée dans un autoclave, puis 0,5 g de nickel de Raney sont ajoutés et la solution est saturée en ammoniac gaz. L'hydrogène est introduit jusqu'à obtention d'une  
20 pression de 50 bars et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 12 heures à 60°C. L'autoclave est refroidi à température ambiante, le nickel de Raney est filtré et le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther éthylique et une solution d'éther éthylique saturée en acide chlorhydrique gazeux est ajoutée goutte à goutte jusqu'à obtention d'un précipité. Ce précipité est alors essoré et recristallisé dans de l'isopropanol.

Point de fusion : 239-241°C

**Exemple 8 : *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)propanamide**

**Stade A : 3-{6-méthoxy-4-[2-(propionylamino)éthyl]-2-naphtyl}benzoate de méthyle**

On procède comme au stade A de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans la  
5 Préparation 2 et de l'acide 3-(méthoxycarbonyl)phénylboronique. Le composé du titre est  
obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 113-115°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
10 calculé	73,64	6,44	3,58
trouvé	73,70	6,44	3,58

**Stade B : *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)propanamide**

On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le  
15 composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un  
solide blanc.

Point de fusion : 135-137°C

**Exemple 9 : *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)butanamide**

**Stade A : 3-{4-[2-(butyrylamino)éthyl]-6-méthoxy-2-naphtyl}benzoate de méthyle**

On procède comme au stade A de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu dans la  
20 Préparation 3 et en remplaçant l'acide 2-formylphénylboronique par l'acide (3-

méthoxycarbonyl)phénylboronique. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 86-88°C

Microanalyse élémentaire :

5		% C	% H	% N
	calculé	74,05	6,71	3,45
	trouvé	73,93	6,77	3,64

**Stade B :** *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)  
butanamide

- 10 On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 113-115°C

Microanalyse élémentaire :

15		% C	% H	% N
	calculé	76,36	7,21	3,71
	trouvé	76,21	7,15	3,72

**Exemple 10 :** *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)  
cyclobutanecarboxamide

- 20 **Stade A :** 3-(4-{2-[(cyclobutylcarbonyl)amino]éthyl}-6-méthoxy-2-naphtyl)benzoate  
de méthyle

- On procède comme au stade A de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans la Préparation 4. Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) puis recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la  
25 forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 128-130°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	74,80	6,52	3,35
5 trouvé	74,55	6,48	3,32

**Stade B :** *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)  
cyclobutane carboxamide

On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

10

Point de fusion : 131-133°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	77,09	6,99	3,60
15 trouvé	76,98	7,05	3,53

**Exemple 11 :** 1-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)-2-pyrrolidinone

**Stade A :** 3-{6-méthoxy-4-[2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)éthyl]-2-naphtyl}benzoate de méthyle

On procède comme au stade A de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans la Préparation 5. Le composé du titre est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice (acétone/cyclohexane : 3/7) puis recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

20

Point de fusion : 110-112°C

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
calculé	74,42	6,25	3,47
trouvé	74,09	6,29	3,63

5     **Stade B :** 1-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)-2-pyrrolidinone

On procède comme au stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu au stade A. Le composé du titre est obtenu après recristallisation dans l'éthanol à 95° sous la forme d'un solide blanc.

10    Point de fusion : 129-131°C

**ETUDE PHARMACOLOGIQUE**

**EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë**

15    La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

**EXEMPLE B : Etude de liaison aux récepteurs de la mélatonine sur des cellules de la *Pars tuberalis* de mouton**

20    Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la *Pars tuberalis* de mouton. La *Pars tuberalis* de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une

haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology, 1, pp. 1-4, 1989).

### Protocole

- 5 1) Les membranes de *Pars tuberalis* de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine.
- 2) Les membranes de *Pars tuberalis* de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la mélatonine.
- 10 Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

### Résultats

- 15 Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

### EXEMPLE C :

#### 1. Etude de liaison aux récepteurs MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> de la mélatonine

- 20 Les expériences de liaison aux récepteurs MT<sub>1</sub> ou MT<sub>2</sub> sont réalisées en utilisant la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés (IC<sub>50</sub>).

## **2. Etude de liaison au site $MT_3$ de la mélatonine**

Les expériences de liaison sur les sites  $MT_3$  sont réalisées sur membranes de cerveau de hamster en utilisant la 2-[ $^{125}$ I] iodomélatonine comme radioligand. Les membranes sont incubées pendant 30 minutes avec la 2-[ $^{125}$ I] iodomélatonine à la température de 4°C et différentes concentrations des composés à tester. Après l'incubation, les membranes sont rapidement filtrées puis lavées par du tampon froid à l'aide d'un système de filtration. La radioactivité fixée est mesurée par un compteur à scintillation. Les valeurs d'IC<sub>50</sub> (concentration inhibant de 50 % la liaison spécifique) sont calculées à partir des courbes de compétition selon un modèle de régression non linéaire.

Ainsi, les valeurs d'IC<sub>50</sub> trouvées pour les composés de l'invention attestent d'une liaison pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques, ces valeurs étant  $\leq 10 \mu\text{M}$ .

### **EXEMPLE D : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat**

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

#### **Protocole expérimental**

Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

5 Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- 10
- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
  - disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
  - entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- 15
- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
  - de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

### Résultats

- 20
- Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

### EXEMPLE E : Test des cages claires/obscur



Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test des cages claires/obscur, qui permet de révéler l'activité anxiolytique des molécules.

L'appareil est composé de deux boîtes en polyvinyle couvertes de Plexiglas. L'une de ces boîtes est obscure. Une lampe est placée au-dessus de l'autre boîte donnant une intensité lumineuse au centre de celle-ci d'approximativement 4000 lux. Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte claire de la boîte sombre. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 5 min. Le plancher de chaque boîte est nettoyé entre chaque session. Au début de chaque test, la souris est placée dans le tunnel, face à la boîte sombre. Le temps passé par la souris dans la boîte éclairée et le nombre de transitions à travers le tunnel sont enregistrés après la première entrée dans la boîte sombre.

Après administration des composés 30 min avant le début du test, les composés de l'invention augmentent de façon significative le temps passé dans la cage éclairée ainsi que le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

#### **EXEMPLE F : Activité des composés de l'invention sur l'artère caudale de rat**

Les composés de l'invention ont été testés *in vitro* sur l'artère caudale de rat. Les récepteurs mélatoninergiques sont présents sur ces vaisseaux ce qui en fait un modèle pharmacologique significatif pour étudier l'activité de ligands mélatoninergiques. La stimulation des récepteurs peut induire soit une vasoconstriction soit une vasodilatation en fonction du segment artériel étudié.

#### **Protocole**

Des rats âgés de 1 mois sont habitués pendant 2 à 3 semaines à un cycle lumière/obscurité 12h/12h.

Après sacrifice, l'artère caudale est isolée et maintenue dans un milieu richement oxygéné. Les artères sont ensuite canulées aux deux extrémités, suspendues verticalement dans une chambre d'organe dans un milieu approprié et perfusées via leur extrémité proximale. Les changements de pression dans le débit de la perfusion permettent d'évaluer l'effet

vasoconstricteur ou vasodilatateur des composés.

L'activité des composés est évaluée sur des segments pré-contractionnés par la phényléphrine (1  $\mu$ M). Une courbe concentration-réponse est déterminée de façon non-cumulative par addition d'une concentration du composé étudié sur le segment pré-contractionné. Lorsque l'effet observé a atteint l'équilibre, le milieu est changé et la préparation laissée 20 minutes avant l'addition d'une même concentration de phényléphrine et d'une nouvelle concentration du composé étudié.

### Résultats

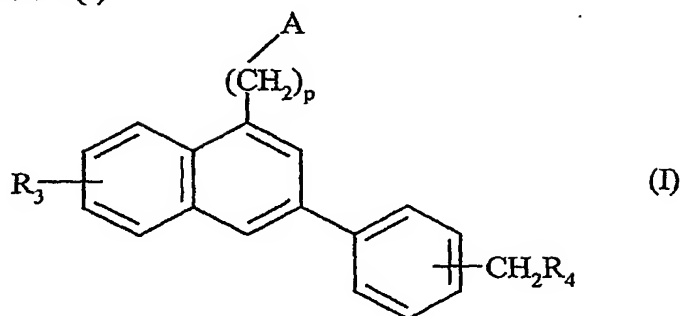
Les composés de l'invention modifient de façon significative le diamètre des artères caudales préconstrictées par la phényléphrine.

### **EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés**

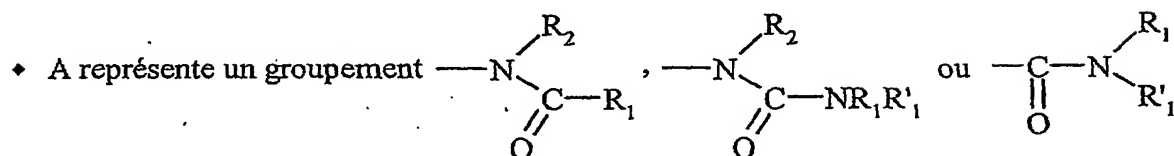
1000 comprimés dosés à 5 mg de <i>N</i> -[(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide (Exemple 2).....	5 g
Amidon de blé .....	20 g
15 Amidon de maïs .....	20 g
Lactose .....	30 g
Stéarate de magnésium.....	2 g
Silice.....	1 g
Hydroxypropylcellulose.....	2 g

## REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :



(dans lesquels R<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkenyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cycloalkyl (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> pouvant de plus former ensemble une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 3 à 6 atomes de carbone),

♦ R<sub>3</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

♦ R<sub>4</sub> représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou amino éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

♦ p vaut 1, 2 ou 3,

étant entendu que :

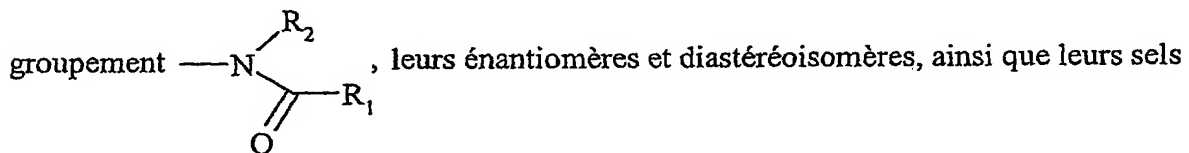
- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,

- par "hétéroaryle", on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, carboxy, formyle, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyloxycarbonyle, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente un



d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_1$  représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_1$  représente un groupement cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels p vaut 2, leurs

énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_3$  représente un groupement méthoxy, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_4$  représente un groupement OH, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 9- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_4$  représente un groupement OMe, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_4$  représente un groupement  $NH_2$ , leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

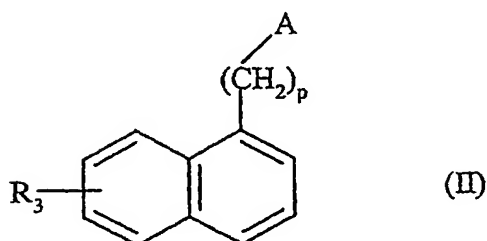
15 11- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_4$  représente un atome d'halogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 12- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-{3-[3-(hydroxyméthyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

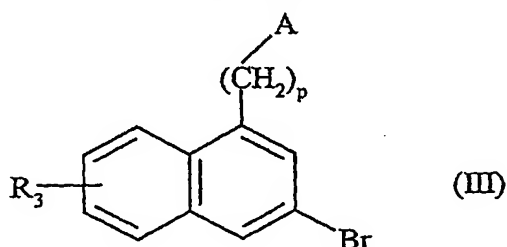
13- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le *N*-(2-{3-[3-(aminométhyl)phényl]-7-méthoxy-1-naphtyl}éthyl)acétamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

14- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1

caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :

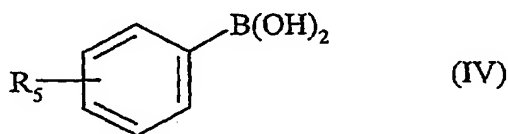


dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la formule (I), que l'on soumet à l'action du brome, pour conduire au composé de formule (III) :



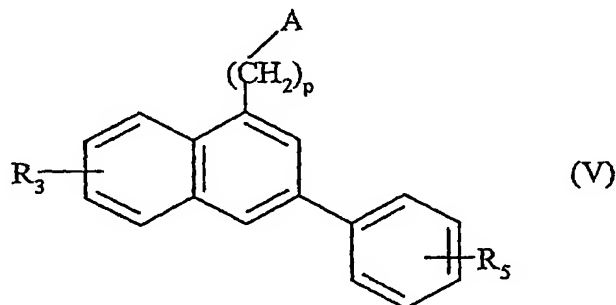
5

dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, sur lequel on condense, en présence d'acétate de palladium ou de tétrakis triphénylphosphine palladium, le dérivé de formule (IV) :



10

dans laquelle R<sub>5</sub> représente un groupement alkyloxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, formyle ou cyano, pour conduire au composé de formule (V) :

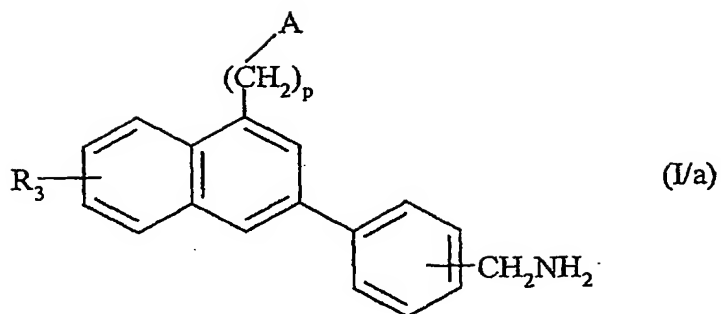


dans laquelle A, p, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) que l'on soumet :

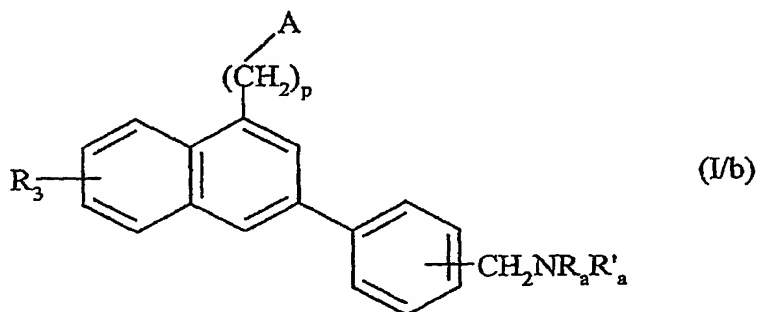
15

- lorsque R<sub>5</sub> représente un groupement CN à l'action du nickel de Raney pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



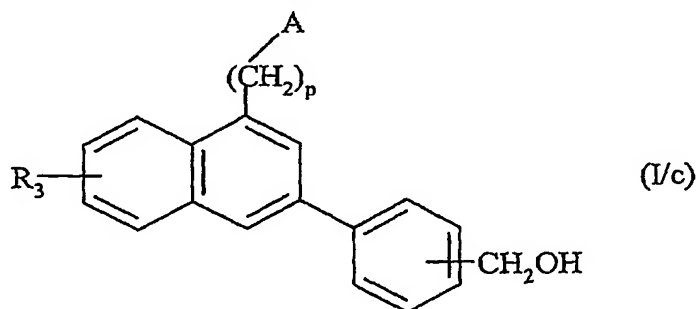
dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être soumis à l'action d'un ou plusieurs agents alkylants, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont tels que définis précédemment, Ra représente un groupement alkyle et Ra' représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

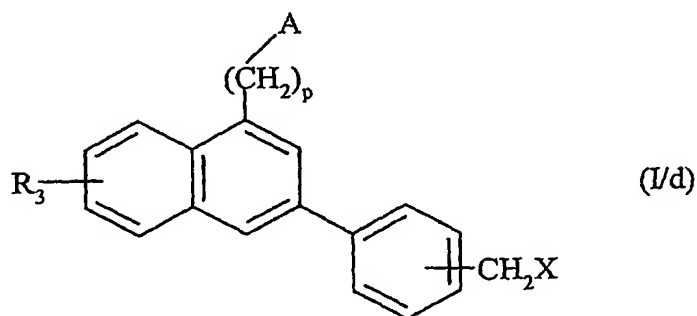
- lorsque R<sub>5</sub> représente un groupement formyle à l'action de NaBH<sub>4</sub> ou de triéthylsilane, et lorsque R<sub>5</sub> représente un groupement alkyloxycarbonyl à l'action de LiAlH<sub>4</sub>, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment,

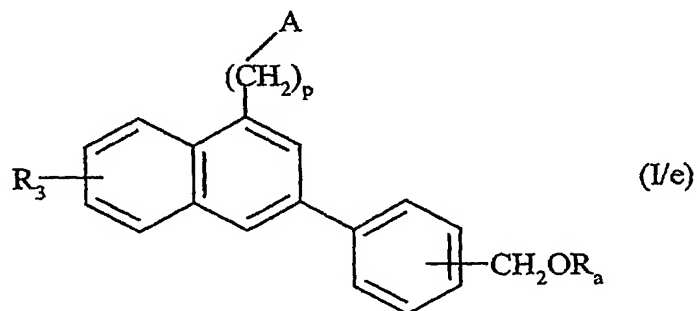
composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un acide halohydrique, pour obtenir

le composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle A, p et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène,

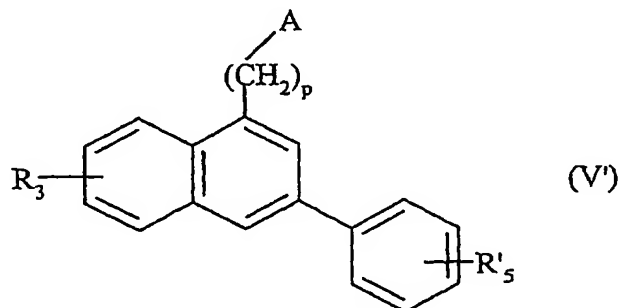
- 5 ou composé de formule (I/c) que l'on soumet à l'action d'un alcoolate pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



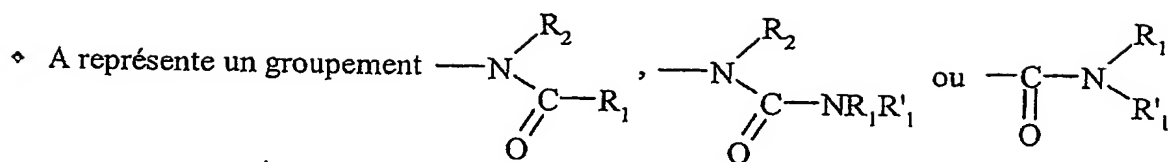
dans laquelle A, p, R<sub>3</sub> et R<sub>a</sub> sont tels que définis précédemment,

- les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.
- 10

#### 15- Composés de formule (V') :







(dans lesquels R<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cycloalkyl (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> pouvant de plus former ensemble une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée contenant 3 à 6 atomes de carbone),

♦ R<sub>3</sub> représente un groupement alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

♦ R'<sub>5</sub> représente un groupement alkyloxycarbonyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou formyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule (I) mais également en tant que ligands des récepteurs mélatoninergiques.

16- Compositions pharmaceutiques contenant les composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou les composés de formule (V') selon la revendication 15 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

17- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

18- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires,

de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

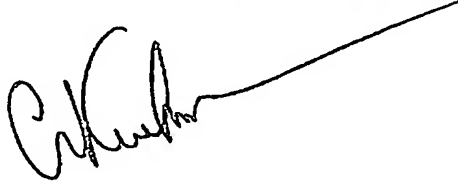
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		28768	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213917	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés du phénylnaphtalène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		POISSONNIER-DURIEUX	
Prénoms		Sophie	
Adresse	Rue	Résidence "Le jardin du Bourg"	
	Code postal et ville	31, rue Roger Vergin	
		59130	LAMBERSART (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		YOUS	
Prénoms		Said	
Adresse	Rue	Résidence Marthe Alexandre / Appt. 12	
	Code postal et ville	10, rue Lamartine	
		59120	LOOS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LESIEUR	
Prénoms		Daniel	
Adresse	Rue	20, rue de Verdun	
	Code postal et ville		
		59147	GONDECOURT (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
C. Kuchm-Caubère, Ingénieur Brevets			



## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



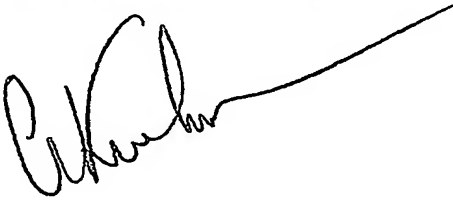
N° 11 235 '02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260399

Vos références pour ce dossier (facultatif)		28768	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213517	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés du phénylnaphtalène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BENNEJEAN	
Prénoms		Caroline	
Adresse	Rue	139, rue de Paris	
	Code postal et ville	94220	CHARENTON LE PONT (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DELAGRANGE	
Prénoms		Philippe	
Adresse	Rue	24, boulevard des Frères Voisins	
	Code postal et ville	92130	ISSY LES MOULINEAUX (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
C. Kuehm-Caubère, Ingénieur Brevets			